

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

# TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

**ISBN 0937-4248**



# Trioxan

**Nr. 185**

Ausgabe 09/05

## 1 Stoffname

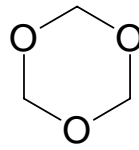
1.1	Gebrauchsname	Trioxan
1.2	IUPAC-Name	1,3,5-Trioxacyclohexan
1.3	CAS-Nr.	110-88-3
1.4	EINECS-Nr.	203-812-5

## 2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

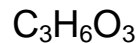
Aldeform  
Formaldehyde, cyclic trimer  
Formaldehyde trimer  
Marvosan  
Metaformaldehyd  
Metaformaldehyde  
Triformol  
1,3,5-Trioxacyclohexane  
Trioxane  
s-Trioxane  
sym-Trioxane  
1,3,5-Trioxane  
Trioxymethylen  
Trioxymethylene

### 3 Struktur- und Summenformel

3.1 Strukturformel



3.2 Summenformel



### 4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1 Molekularmasse, g/mol 90,08

4.2 Schmelzpunkt, °C  
60,2  
62 - 63  
62 - 64  
64

4.3 Siedepunkt, °C  
114,5  
115

4.4 Dampfdruck, hPa  
16,9 (bei 25 °C)  
17,3 (bei 25 °C)  
41,6 (bei 37,5 °C)  
377 (bei 86 °C)  
440 (bei 90 °C)

4.5 Dichte, g/cm<sup>3</sup>  
1,17 (bei 65 °C)  
1,39 (als Kristalle)

4.6 Löslichkeit in Wasser  
sehr gut löslich  
172 g/l (bei 18 °C)  
211 g/l (bei 25 °C)  
267 g/l (bei 25 °C)  
vollständig löslich (bei 100 °C)

4.7 Löslichkeit in organischen Lösemitteln  
löslich in Ethanol, Ether und Benzol;  
sehr gut löslich in Alkoholen, Ketonen,  
Ethern, Aceton, chlorierten und aromati-  
schen Kohlenwasserstoffen; nur wenig  
löslich in Pentan, Petrolether und niedrig  
molekularen Paraffinen; löslich in Alkohol,  
Ketonen, Estern, organischen Säuren,  
Ethern, Phenolen, chlorierten und aro-  
matischen Kohlenwasserstoffen; nur we-  
nig löslich in aliphatischen Kohlenwas-  
serstoffen

4.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
4.9	pH-Wert	keine Information vorhanden
4.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m <sup>3</sup> (ppm) $\triangleq$ 3,68 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> $\triangleq$ 0,27 ml/m <sup>3</sup> (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

## 5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

### 5.1 Herstellung

Durch katalytische Trimerisierung von Formaldehyd in saurem Milieu.

### 5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

Die weltweite Produktion 1997 betrug 380000 t. Für die Bundesrepublik Deutschland sind keine publizierten Informationen vorhanden.

### 5.3 Verwendung

Hauptsächlich zur Herstellung von Kunststoffen (Polyoxymethylen) und als Formaldehyd abgebendes Material, da es unter geeigneten Bedingungen in - sehr reinen - Formaldehyd zerfällt, z. B. als Textilhilfsmittel, in Quervernetzern zur Herstellung von Karbonfasern, für die Holzbehandlung bei der Herstellung von Musikinstrumenten und in der Keramikindustrie. Es wird auch als Stabilisator, technisches Deodorant und Korrosionsschutz sowie als Zusatzstoff in Fotoentwicklern, als Festbrennstoff, in Oberflächenreinigern und als Desinfektionsmittel eingesetzt.

## 6 Zusammenfassung und Bewertung

Trioxan wird nach oraler oder inhalativer Exposition vom Körper aufgenommen. Aus den vorliegenden Befunden ergeben sich keine Hinweise auf eine Aufnahme des Stoffes durch die Haut. Nach oraler Verabreichung an Ratten wird <sup>14</sup>C-Trioxan mit einer Halbwertszeit von weniger als 24 Stunden wieder ausgeschieden. Nach 72 Stunden sind 85 bis 90 % des Stoffes

ausgeschieden, und zwar 72 bis 74 % als CO<sub>2</sub> über die Lunge, 13 bis 15 % mit dem Urin und 0,7 bis 0,8 % mit den Fäzes. Zu diesem Zeitpunkt können noch 1,8 % der verabreichten Radioaktivität im Gewebe nachgewiesen werden. Die intraperitoneale Verabreichung von <sup>14</sup>C-Trioxan an Ratten führt zu vergleichbaren Ergebnissen. Die Ausscheidung aus dem Plasma erfolgt biphasisch im Sinn eines offenen 2-Kompartimenten-Systems mit Halbwertszeiten von 4,5 bis 6,8 und 55 bis 69 Stunden im Wesentlichen als CO<sub>2</sub> über die Lunge. Nur 1 bis 2 % der eingesetzten Radioaktivität werden mit dem Urin ausgeschieden, mit den Fäzes nur Spuren. Innerhalb von 72 Stunden werden 8 % des eingesetzten Trioxans als unveränderter Stoff mit der Atemluft wieder ausgeschieden. Zu diesem Zeitpunkt können noch 1,2 bis 1,5 % der eingesetzten Radioaktivität im Gewebe nachgewiesen werden, vor allem in Leber und Nieren. In trächtigen Ratten kommt es nach einmaliger oraler Verabreichung von <sup>14</sup>C-Trioxan am 19. Tag der Trächtigkeit ebenfalls zu einer schnellen Ausscheidung mit einer Plasmahalbwertszeit von 14,5 Stunden. Nach 24 Stunden sind noch 4,2 % der eingesetzten Radioaktivität in den Tieren nachweisbar, im Wesentlichen in der Leber, im Blutplasma und in den Feten. In Letzteren kommt es innerhalb der nächsten 24 Stunden zu einer Anreicherung der Radioaktivität, während dieselbe im Gewebe der Muttertiere weiter sinkt. Es wird vermutet, dass Trioxan im Körper zu wesentlichen Teilen zu Formaldehyd hydrolysiert und über Ameisensäure zu CO<sub>2</sub> abgebaut wird. Eine Untersuchung mit Rattenvollblut zeigt, dass Trioxan nach 1-stündiger Inkubation nur in sehr geringem Maß im Blut umgesetzt wird. 73 bis 93 % des eingesetzten Stoffes sind unverändert wieder gefunden worden.

Trioxan ist nach einmaliger Verabreichung nur sehr gering toxisch. Als die orale LD<sub>50</sub> für Ratten werden Werte von 7740 bis 9500 mg/kg Körpergewicht angegeben. Die einmalige dermale Behandlung von Kaninchen mit 3980 oder 15000 mg/kg Körpergewicht führt nicht zu Todesfällen oder deutlichen Zeichen von Toxizität. Die Inhalation von Trioxan in Konzentrationen von 26000 oder 39100 mg/m<sup>3</sup> bewirkt bei Ratten keine Todesfälle oder deutliche Zeichen von Toxizität. Nur bei einer Inhalation von einer bei 70 °C mit Trioxan gesättigten Atmosphäre für 8 Stunden sterben 4 der 6 eingesetzten Ratten. Die nach intraperitonealer Verabreichung von Trioxan bei Ratte und Maus gefundenen LD<sub>50</sub>-Werte liegen mit 850 und 1800 mg/kg Körpergewicht sehr weit auseinander, weisen aber insgesamt auch auf eine geringe akute Toxizität hin.

Nach einmaliger Behandlung der intakten Kaninchenhaut mit Trioxan werden keine Reizerscheinungen beobachtet. Verbleibt der Stoff für längere Zeit auf der Haut oder wird er über einen längeren Zeitraum mehrfach aufgetragen, so wirkt er reizend. Am Kaninchenauge wirkt Trioxan leicht bis stark reizend. Die Wirkung ist reversibel.

Ein hautsensibilisierender Effekt von Trioxan ist in mehreren Studien am Meerschweinchen nicht aufgetreten.

Wird Trioxan in einer Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht 4 Wochen lang täglich mit der Schlundsonde an Ratten verabreicht, so wird die Körpergewichtsentwicklung nicht beeinflusst. Die Leukozytenzahl ist am Behandlungsende signifikant erniedrigt, die  $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase-Aktivität im Blut leicht erhöht sowie der Protein- und Glukose-Spiegel im Blut erniedrigt. Eine niedrigere Dosis von 200 mg/kg Körpergewicht wird als no effect level angesehen. Nach oraler Verabreichung von 850 mg Trioxan/kg Körpergewicht für 4 Monate oder 213 mg/kg Körpergewicht für 7 Monate (jeweils an 5 Tagen/Woche) an Ratten können außer einer Hemmung der Körpergewichtsentwicklung und bei der hohen Dosis Magenschleimhautreizungen keine toxischen Effekte beobachtet werden. Bei der inhalativen Exposition von Ratten (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 2 Wochen lang) gegenüber einer Konzentration von 18179 mg/m<sup>3</sup> sind die Körpergewichtsentwicklung und am Behandlungsende das Milzgewicht vermindert. Die Nasenschleimhaut zeigt Plattenepithelmetaplasien mit Nekrosen und Desquamation. Bei der chronischen Inhalation von 50, 500 oder 2500 mg Trioxan/m<sup>3</sup> (5 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 12 Monate lang) treten bei Ratten mit der Zeit zunehmende Störungen der Motorik auf, die jedoch nicht konzentrationsabhängig sind. Die Acetylcholinesterase-Aktivität im Blutserum aller behandelten Ratten ist am Versuchsende um ca. 30 % erniedrigt. Bei den beiden höheren Konzentrationen treten Epithelläsionen der Trachea auf. 50 mg Trioxan/m<sup>3</sup> Luft wird als Schwellenkonzentration für Ratten bezeichnet. Die toxikologische Relevanz aller nach mehrfacher oder chronischer Verabreichung von Trioxan erhobener Befunde ist - abgesehen von Effekten auf die Körpergewichtsentwicklung und die Schleimhäute des Atemtraktes nach Inhalation - als fraglich anzusehen, da korrelierende histopathologische Befunde in keinem Fall erhoben werden können.

Trioxan erweist sich in Untersuchungen zur Erfassung von Genmutationen an Prokaryonten in 5 Salmonella/Mikrosomen-Testen als nicht mutagen.

Das selbe gilt für einen HPRT-Test und einen Chromosomenaberrations-test an V79-Zellen des chinesischen Hamsters. Lediglich ein Maus-Lymphoma-Test zeigt bei Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems parallel zur sehr hohen Zytotoxizität ein positives Ergebnis. In vivo ergeben sich in einem Mikrokerntest an BALB/c-Mäusen sowie im Dominant-Letal-Test an Ratten ebenfalls keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung. An männlichen *Drosophila melanogaster* führt Trioxan nach 12-tägiger inhalativer Exposition zu einem leichten Anstieg der geschlechtsgebundenen rezessiven Letalmutationen, während die 2- bis 8-tägige Gabe von Trioxan im Futter bei männlichen Larven bzw. adulten männlichen Tieren keinen Anstieg der rezessorischen Letalmutationen bewirkt. Zwei Untersuchungen zur Einwirkung von Trioxan auf die DNA von Rattenhepatozyten in vivo zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Nach der einmaligen intraperitonealen Verabreichung von 425 oder 850 mg Trioxan/kg Körpergewicht werden Einzelstrangbrüche in der DNA der Hepatozyten beobachtet. Ein UDS-Test mit einmaliger oraler Applikation von bis zu 2000 mg Trioxan/kg Körpergewicht verläuft dagegen eindeutig negativ. Insgesamt zeigt Trioxan in den validen in vitro- und in vivo-Studien kein gentoxisches Potenzial.

In einer Studie zur Zelltransformation mit Kulturen von Embryonalzellen der Maus hat Trioxan keinerlei Effekte auf die Zahl von transformierten Zellen, wenn bis in einen Konzentrationsbereich mit sehr hoher Zytotoxizität geprüft wird.

Trioxan führt in hohen Dosierungen zu fetaler Letalität, verzögertem Wachstum und angeborenen Missbildungen der Feten. Nach oraler Behandlung von trächtigen Ratten vom 8. bis zum 20. Tag der Trächtigkeit an jedem zweiten Tag mit 770 mg Trioxan/kg Körpergewicht ist bei den Tieren keine maternale Toxizität zu beobachten. Nach Tötung am 21. Tag zeigt sich, verglichen mit unbehandelten Kontrolltieren, in dieser Dosisgruppe ein Anstieg der Zahl der Resorptionen, eine Abnahme des fetalen Körpergewichtes und der Länge der Feten, die Missbildungen des Gehirns, der Nieren und des Skelettsystems aufweisen. Die Zahl der Feten mit verzögerter Ossifikation ist signifikant erhöht. Eine Dosis von 1550 mg/kg Körpergewicht verstärkt die beobachteten Effekte, führt aber auch zu maternaler Toxizität. Die tägliche orale Gabe von 190 mg Trioxan/kg Körpergewicht ist ohne Wirkung. Die Aussagekraft dieser Studie ist allerdings nur eingeschränkt, da bei einer Anzahl von Tieren in jeder Behandlungsgruppe ein-

schließlich der Kontrollgruppen histopathologische Veränderungen der Plazenten diagnostiziert worden sind, deren Einfluss auf die Entwicklung der aufgetretenen fetotoxischen Effekte unklar ist. In einer weiteren Teratogenitätsstudie, die nach der OECD-Richtlinie Nr. 414 durchgeführt worden ist, mit täglicher oraler Behandlung von Ratten vom 7. bis zum 20. Tag der Trächtigkeit wird in der höchsten Dosisgruppe (1000 mg/kg Körpergewicht) eine leichte Retardierung der Körpergewichtsentwicklung der Muttertiere gesehen. Die Häufigkeit der Resorptionen ist nicht beeinflusst, aber es treten tote Feten auf. Auch werden Fälle von Aplasie des Schwanzes und der Wirbelsäule beschrieben sowie eine verlangsamte Ossifikation verschiedener Knochen. Auch in einer niedrigeren Dosisgruppe (315 mg/kg Körpergewicht) treten noch wellige oder verdickte Rippen sowie verzögerte Ossifikation auf. Der no effect level für die embryotoxische Wirkung liegt in dieser Untersuchung bei 100 mg/kg Körpergewicht. Die Muttertiere aller Dosisgruppen weisen eine erniedrigte korrigierte Körpergewichtszunahme (Körpergewichtszunahme zwischen dem 7. und 21. Tag der Trächtigkeit abzüglich des Uterusgewichtes) verglichen mit den Kontrollen auf; abgesehen davon treten keine maternaltoxischen Wirkungen des Trioxans auf. Werden trächtige Ratten vom 2. bis zum 20. Tag der Trächtigkeit mit einer Trioxan-Dosis von 1160 mg/kg Körpergewicht an jedem zweiten Tag oral behandelt, so verenden mehr als 90 % der spontan geworfenen Jungtiere in den ersten 4 Lebenstagen und die Wurfgröße ist gegenüber Kontrollen signifikant vermindert. 580 mg Trioxan/kg Körpergewicht in der gleichen Zeit täglich gegeben, führt zu einer Verlangsamung der Körpergewichtsentwicklung der Muttertiere, hat aber keinen Einfluss auf die Wurfgröße und die Entwicklung der Jungtiere. Allerdings ist bei diesen Jungtieren im Alter von 8 Wochen die motorische Aktivität signifikant gegenüber den Kontrollen erniedrigt. Im erlernten aktiven Vermeidungstest kommt es im Alter von 18 bis 19 Wochen zu einer signifikanten Erniedrigung der Reaktionsfähigkeit. Die Gabe von 190 mg Trioxan/kg Körpergewicht ist auch in dieser Untersuchung ohne jeden Effekt auf Mutter- und Jungtiere. Eine 7 Wochen lange orale Behandlung von weiblichen Ratten (5 Tage/Woche) mit 1160 mg Trioxan/kg Körpergewicht führt zu einer signifikanten Verlängerung des Östruszyklus, hauptsächlich des Diöstrus, die innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 4 bis 5 Wochen reversibel ist. Die Tiere zeigen unter der Behandlung auch deutliche Zeichen von Toxizität. Dosierungen von 190 und 580 mg/kg Körpergewicht sind ohne Einfluss auf den Östruszyklus.



Zwei nur sehr ungenügend dokumentierte Berichte weisen auf eine mögliche hautsensibilisierende Wirkung von Trioxan am Menschen hin.

## **7 Einstufungen und Grenzwerte**

Trioxan ist in die Kategorie R<sub>E</sub>3 der fortpflanzungsgefährdenden Stoffe „Stoffe, die wegen möglicher fruchtschädigender (entwicklungsschädigender) Wirkungen beim Menschen zur Besorgnis Anlass geben“ gemäß der EU-Einstufungskriterien in der TRGS 905 legal eingestuft worden.

Aufgrund der unter Kapitel 7.5 beschriebenen subchronischen Inhalationsversuche mit Ratten wurde in Polen für Trioxan ein Arbeitsplatzgrenzwert von 15 (Mittelwert) bzw. 75 mg/m<sup>3</sup> (Spitzenbegrenzung) vorgeschlagen bzw. festgelegt.

## **8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen**

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100) unter Beachtung von G 29 (Benzolhomologe) der berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen. Beachtung der möglichen fruchtschädigenden Wirkung.

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie  
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg  
Telefon: 06221 523 (0) 400  
E-Mail: [ToxikologischeBewertungen@bgchemie.de](mailto:ToxikologischeBewertungen@bgchemie.de)  
Internet: [www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen](http://www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen)